

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 117 950**

(21) Número de solicitud: **9601893**

(51) Int. Cl.⁶: **C07D 213/74**

C07D 215/10, C07D 217/22

C07D 401/04, C07D 453/02

/(C07D 401/04, C07D 213:06

C07D 207:04), (C07D 401/04

C07D 215:04, C07D 207:04)

(12)

SOLICITUD DE PATENTE

A1

(22) Fecha de presentación: **02.08.96**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.98**

(43) Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
16.08.98

(71) Solicitante/s: **Universidad de Granada y
en su representación Luis Cruz Pizarro
C/ Santa Lucía, 2, 2ª planta
18071 Granada, ES**

(72) Inventor/es: **Espinosa Ubeda, Antonio;
Lacal Sanjuan, Juan Carlos;
Gallo Mezo, Miguel Angel y
Campos Rosa, Joaquín María**

(74) Agente: **No consta**

(54) Título: **Nuevos compuestos que bloquean la biosíntesis de posporilcolina y su uso como segundo mensajero en proliferación celular.**

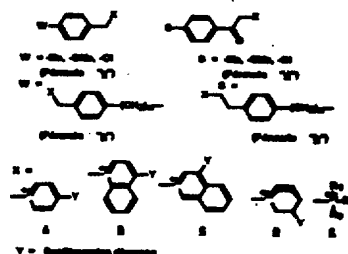
(57) Resumen:

La invención está relacionada con el diseño, síntesis y actividad biológica de dos nuevas estrategias para abordar el desarrollo de compuestos que presenten actividades selectivas como anticancerosos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos.

Aquí se describe la utilización de la inhibición de la biosíntesis de fosforilcolina y de su acción mitogénica como una nueva estrategia para el tratamiento de tumores y de enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales y en humanos.

Los compuestos que se describen pertenecen a las familias estructurales que han demostrado actividad antitumoral, antiparasitaria y antifúngica, que deben ser considerados y protegidos como compuestos directamente utilizados en el tratamiento de estas enfermedades en animales y humanos.

Finalmente, se describen y protegen también los métodos sintéticos de todos los compuestos descritos.



DESCRIPCION

Nuevos compuestos que bloquean la biosíntesis de fosforilcolina y su uso como segundo mensajero en proliferación celular.

5 2.- Sector de la técnica (Campo de la invención)

La presente invención está relacionada con el diseño, síntesis y actividad biológica de dos nuevas estrategias para abordar el desarrollo de compuestos que presenten actividades selectivas como anticancerosos, antivirales, antiparasitarios y antifúngicos.

En forma resumida, aquí se describe la utilización de la inhibición de la biosíntesis de fosforilcolina, mediante bloqueo selectivo de la enzima colina quinasa, en células tumorales o en células afectadas por infección parasitaria, como una nueva estrategia para el tratamiento de tumores y de enfermedades parasitarias o producidas por virus y hongos en animales y en humanos. También se describe la utilización de derivados u homólogos de fosforilcolina, el producto directo que se origina por la acción de la enzima colina quinasa citosólica, que bloquean la acción mitogénica de la fosforilcolina en células tumorales e infectadas por virus y parásitos. Los dos campos de invención aquí descritos constituyen nuevas estrategias para el tratamiento de tumores y enfermedades parasitarias, virales y fúngicas en animales y en humanos.

Asimismo, aquí también se describen compuestos pertenecientes a varias familias estructurales que han demostrado actividad antitumoral, antiparasitaria y antifúngica, que deben ser considerados y protegidos como compuestos directamente utilizados en el tratamiento de estas enfermedades en animales y humanos.

Finalmente, se describen y protegen también los métodos sintéticos de todos los compuestos descritos.

3.- Estado anterior de la técnica

La regulación del crecimiento, diferenciación y muerte celular programada (apoptosis), tres fenómenos directamente relacionados con la transformación celular, se realiza mediante la comunicación entre células a través de complejos mecanismos de transmisión de señales (Rozengurt, E. 1986. Science 234: 161-166). En los últimos años se ha producido un espectacular avance en el conocimiento de los sistemas enzimáticos involucrados en la generación de segundos mensajeros como respuesta a estímulos que regulan estas funciones celulares. Ejemplos de estos sistemas lo constituyen la regulación de las cascadas de quinasas intracelulares (Raf-1/MEK/MAPK), como la actividad de proteína quinasa dependiente de cAMP, la fosfodiesterasa específica para la cGMP o las fosfolipasas β y γ específicas para PIs (fosfatidilinositoles). Estas enzimas están reguladas a su vez por la actividad de receptores específicos ubicados en la membrana celular con actividad tirosina quinasa, o receptores acoplados al sistema enzimático respectivo a través de proteínas G, con capacidad de unirse e hidrolizar GTP.

Una de las características fundamentales de muchos receptores para factores de crecimiento es la actividad de tirosina quinasa asociada al receptor tras la unión al ligando (Hunter, T. y Cooper, J.A. 1985. Ann. Rev. Biochem. 54: 897-930; Sibley, D.R. et al. 1987. Cell 48: 913-922). Mediante diferentes estrategias, se han identificado numerosos substratos intracelulares de estos receptores tales como PI-PLC, *Src*, *Syp*, *Shc*, GAP-ras y PI3 Kinase (Cuadrado, A., Carnero, A. y Lacal, J.C. *ras*-p21 proteins: switch devices for signal transduction. En The *ras* superfamily of GTPases. 1993. Editores: J.C. Lacal y F. McCormick, CRC Press). Tras la conexión de estas rutas de señalización, se produce la activación específica de factores de transcripción, bien citoplasmáticos o nucleares, que controlan la expresión de los genes reguladores de la respuesta celular. Los oncogenes identificados hasta la fecha se pueden relacionar directamente con la función de alguno de los componentes estructurales de esta cascada de señales. Las células transformadas por estos oncogenes muestran alteraciones en las rutas de señalización utilizadas por las células normales, manteniendo de forma permanentemente activas cascadas que en condiciones normales solo se activan de forma transitoria tras la estimulación oncogénica.

Una de las rutas metabólicas controladas por factores de crecimiento y alterada tras la transformación oncogénica de más relevancia desde el punto de vista de la regulación de la proliferación celular la constituye el metabolismo de fosfolípidos, en particular de fosfatidil-inositoles (PIs) y fosfatidilcolina (PC) (Berridge, M.J., y Irvine, R.F. 1989. Nature 341: 197-205; Pelech, S.L. y Vance, D.E. 1989. Trends in Biochem. Sci. 14: 28-30.). La hidrólisis de fosfatidil-inositol bifosfato (PIP₂) mediante la acción de las PLCs, origina la formación de inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃) y 1,2-diacilglicerol (DAG). La hidrólisis de PC por una PLD origina colina y ácido fosfatídico (PA), que posteriormente se convierten en fosforilcolina

(PCho) y DAG respectivamente.

Entre los diversos componentes estructurales que integran la cascada de señales intracelulares, la proteína p21-ras ocupa un lugar destacado. La evidencia más sólida que implica a esta proteína en los procesos de regulación de la proliferación celular inducida por factores de crecimiento proviene del hecho de que la microinyección del anticuerpo monoclonal Y-13-259, que actúa contra la proteína p21-ras, es capaz de bloquear la acción mitogénica del suero (Mulcahy, L.S. et al. 1985. Nature 313: 241-243.). Asimismo, el anticuerpo Y13-259 es capaz de revertir la transformación inducida por ras y otros oncogenes (Smith, M.R. et al. 1986. Nature 320: 540-543). Puesto que esta inhibición no se consigue con todos los oncogenes ensayados, puede ser consecuencia de que, aquellos que escapan a la inhibición por Y13-259, se encuentran en la misma cascada detrás de ras o que ocupan rutas alternativas.

Existe abundante información que establece una clara conexión entre factores de crecimiento, metabolismo fosfolipídico y oncogenes. Así, en células transformadas por ras, src, sis y fms, los niveles basales de diferentes metabolitos fosfolipídicos está, de forma constitutiva, por encima de los que presentan las células normales (Wolfman, A. y Macara, I.G. Nature 325: 359-361; Wolfman, A. et al. 1987. J. Biol. Chem. 262: 16546-16552; Lacal, J.C. et al. 1987. Nature: 330: 269-272; Fleischman, L. et al. 1994. Science 231: 407-410). Por otra parte, la PI3K ha sido identificada como un sustrato frecuente de la proteína Ras (Rodríguez-Viciana, P. et al. Nature 370: 527-532). Estos resultados sugieren la existencia de diferentes niveles de regulación del metabolismo de fosfolípidos en células transformadas por oncogenes; de aquí la importancia del conocimiento de los factores que intervienen en la regulación de estas rutas metabólicas en la transformación celular.

En estudios anteriores de algunos investigadores de esta patente se ha observado que, en células transformadas por el oncogén ras, los niveles de DAG y fosforilcolina (PCho) están aumentados respecto a los niveles de células normales, a pesar de que los niveles basales de inosítoles fosfatos (IPs) son comparables a los de las células normales (Lacal, J.C. et al. 1987, Nature 330: 269-272). La producción de DAG y PCho proviene de la activación de una PC-PLD que genera ácido fosfatídico (PA) y colina, que posteriormente se convierten en DAG y PCho por acción de la PA-hidrolasa y la colina quinasa, respectivamente (Carnero, A., Cuadrado, A., del Peso, L. y Lacal, J.C. 1994. Oncogene 9:1387-1395).

Estas conclusiones se basan en la observación de que en células estimuladas con suero o factores de crecimiento individualmente se produce una subida de los niveles intracelulares de fosforilcolina (PCho). A tiempos pequeños, contados desde el inicio del estímulo, (menos de 5 minutos) se produce un incremento de PCho transitorio, y a tiempos largos (más de 4 horas de la estimulación) se produce un incremento mayor de aproximadamente 2-3 veces (Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149). En células transformadas por diferentes oncogenes, también se aprecia que los niveles de PCho están incrementados de forma constitutiva. La producción de PCho tras la estimulación mitogénica o transformación por oncogenes es debida a la actividad colina quinasa, pues se consigue su total desaparición mediante la acción de un inhibidor de esta enzima, el hemicolinio-3 (HC-3), análogo estructural de la colina (Carnero, A., Cuadrado, A., del Peso, L. y Lacal, J.C. 1994. Oncogene 9: 1387-1395); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149; Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B. y Lacal J.C. 1993. Oncogene 8: 2959-2968). El inhibidor de colina quinasa no solo bloquea totalmente la producción de fosforilcolina inducida por factores de crecimiento y suero o células transformadas por oncogenes, sino que inhibe drásticamente la proliferación celular, tanto en células normales como en transformadas. Esta inhibición se revierte cuando se añade fosforilcolina a las células o mediante la adición de suero, reforzándose el concepto de inhibición específica a través de la enzima colina quinasa (Carnero, A., Cuadrado, A., del Peso, L. y Lacal, J.C. 1994. Oncogene 9: 1387-1395); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149; Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B. y Lacal J.C. 1993. Oncogene 8: 2959-2968).

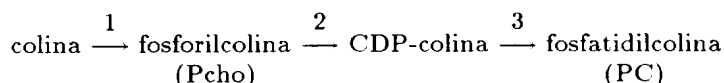
Dada la importancia de la colina quinasa en el sistema de transducción de señales mitogénicas, también se ha estudiado el posible papel de la PCho, producto de la colina quinasa, como segundo mensajero. Los resultados demuestran claramente que la PCho es necesaria para la actividad mitogénica en células NIH 3T3 (Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149). En presencia del inhibidor HC-3, el crecimiento celular está drásticamente inhibido en células estimuladas por factores de crecimiento como PDGF o FGF, o en células transformadas por oncogenes como ras o sis. La adición de insulina, sin embargo, revierte este efecto (Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149; Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B. y Lacal J.C. 1993. Oncogene 8: 2959-2968). Asimismo, en presencia de suero no se observa el efecto inhibitorio de HC-3. Por tanto, la inhibición de la capacidad mitogénica de factores de

crecimiento y oncogenes por el inhibidor de la colina quinasa, HC-3, no es debido a un proceso de toxicidad celular inespecífica, sino al bloqueo selectivo y específico de las rutas intracelulares de señalización. Este efecto de inhibición de la proliferación celular se revierte por adición de PCho, remarcándose con ello la especificidad del sistema.

En resumen, todos estos resultados previos demuestran una alta especificidad de la inhibición de la proliferación celular por el inhibidor de la colina quinasa HC-3. La colina quinasa es, por tanto, un paso importante en la regulación de la proliferación celular y, como consecuencia, las estructuras moleculares de HC-3 y PCho son excelentes modelos para el estudio y desarrollo de agentes con actividad antitumoral. El diseño de derivados que afecten directamente a la actividad colina quinasa o a la enzima activada por fosforilcolina, de forma individual o combinada, pueden permitir desarrollar terapias antitumorales efectivas.

3.1.- Concepto y ensayos metodológicos en los que se basa la solicitud de patente

Los ensayos que se utilizarán para el cribaje de compuestos con posible actividad antitumoral se basan en la capacidad de los mismos para inhibir la producción de fosforilcolina (PCho) o de interferir con la utilización de este metabolito en rutas de transmisión de señales mitogénicas, independientes de las rutas de síntesis de fosfatidilcolina, uno de los lípidos de membrana más abundante en las células eucarióticas. El esquema de síntesis de fosfatidilcolina (PC) se puede resumir en la siguiente proceso biológico:



donde 1 corresponde a la colina quinasa (EC 2.7.1.32), 2 a la citidilil-transferasa (EC 2.7.7.15), y 3 a la colino-fosfotransferasa (EC 2.7.8.2).

La idea original en la que se basa la solicitud de la patente, implica que la PCho es utilizada por las células para una ruta de transmisión de señales, alternativa y diferente a la de síntesis de PC, esencial para la regulación del crecimiento celular. Esta hipótesis ha sido publicada (Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149) por los investigadores solicitantes. Por último, hemos demostrado también que las células transformadas por oncogenes *ras* presentan unos niveles elevados de PCho debido a la activación de la ruta dependiente de la colina quinasa. Este trabajo ha sido publicado recientemente (Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B. y Lacal J.C. 1993. Oncogene 8: 2959-2968). Basado en estos descubrimientos, se puede concluir que existen al menos dos alternativas por las cuales se puede inhibir drásticamente y específicamente la proliferación celular de líneas tumorales siguiendo cualquiera de estas estrategias:

1) inhibiendo directamente la colina quinasa, responsable directa de la producción de PCho.

2) bloqueando la utilización de la PCho directamente sin afectar los niveles normales de la concentración de PCho citosólica, por un(as) enzima(s) aún sin identificar.

3.2.- Estrategia de inhibición de la actividad de la colina quinasa

La inhibición de la producción de PCho se puede conseguir mediante la inhibición de la enzima colina quinasa (ChoK). Los compuestos que se han sintetizado y que se pretenden patentar, son inhibidores de la colina quinasa. Para medir su actividad se han empleado tanto sistemas *ex vivo* (en tubo de ensayo, libre de células) como *in vitro* (en células vivas intactas). En la actualidad se disponen de diversos métodos alternativos y fiables para la determinación de la actividad de la colina quinasa *ex vivo* o la determinación de los niveles intracelulares de PCho (análisis *in vitro*). A continuación se detallan, como ejemplos, un método para cada análisis:

3.2.1.- Ejemplo del ensayo *ex vivo* de inhibidores de la colina quinasa

En nuestro ensayo utilizamos, por su sencillez y economía, colina quinasa de levaduras comercializada por diversas firmas. Se puede utilizar también colina quinasa de células de mamíferos, incluyendo humanos. El procedimiento experimental es como se describe a continuación:

Se prepara el tampón de reacción 10X (1M Tris pH 8,0, 100 mM MgCl₂ y 2 mM (¹⁴C)-metil-Colina (20 µCi/ml), ATP 100 mM)

ES 2 117 950 A1

- Se prepara una solución de colina quinasa de levadura (50 mU/ml) a partir de una preparación comercial de 1U/ml.

5 - Se preparan las distintas concentraciones de los compuestos a analizar, con una concentración de 5X en agua.

- Se mezclan 20 ml del buffer de reacción + 10 μ l del compuesto (o agua en los controles) + 10 μ l agua + 10 μ l colina quinasa.

10 - Se incuba 45 min. a 37°C.

- Se detiene la reacción añadiendo 10 μ l EDTA 500 mM y se mantienen las muestras en hielo.

15 - Se resuelven alícuotas equivalentes (30 μ l de cada muestra) por cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice como soporte y como fase móvil el tampón siguiente: 0,9% cloruro sódico:metanol:hidróxido amónico (50:70:1; v:v:v). Se resuelven en paralelo estándares sintéticos de colina y fosforilcolina radiactivos como indicadores.

20 - Se identifican las manchas radiactivas correspondientes a colina y PCho y se cuantifican mediante la técnica de centelleo líquido (se raspan las manchas correspondientes tras exposición de un film sensible a radiactividad) o mediante un sistema electrónico automático convencional.

25 - El efecto de cada compuesto analizado sobre la producción de PCho se determina mediante la normalización de los valores de radiactividad de este metabolito frente a los niveles de radiactividad totales (colina + PCho) en cada muestra".

3.2.2.- Ejemplo del ensayo in vitro de inhibidores de la colina quinasa

30 En nuestro ensayo se han utilizado tanto células de ratón como células humanas disponibles como cultivos inmortalizados:

35 - Se siembran células de ratón o humanas en placas de plástico de 6 pocillos en el medio adecuado (DMEM o equivalente suplementado con 10% suero fetal o de ternera recién nacida). Se añaden 200.000 células por pocillo. Se hacen crecer hasta que alcanzan confluencia en un incubador con 5% de CO₂, 95% aire y 90% humedad, a 37°C.

40 - Normalmente a las 48 horas se alcanza la confluencia. En este punto se lavan las placas con tampón TD (50 mM fosfato sódico, 150 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, pH 7,4) y se añaden 2 ml/pocillo de medio DMEM suplementado con 0.5% de suero de ternera. Se añade a cada pocillo una cantidad creciente de los compuestos a analizar, disueltas en el mismo medio, de forma que se consiga una curva creciente que abarque un rango de al menos 1000 veces la concentración menor empleada, que estará en torno a 0,1 micromolar (μ M). Se incuba durante una hora en condiciones estándar.

45 - Se añaden 0, 5 μ Ci/pocillo de (¹⁴C) metil-colina como precursor radiactivo. Se incuban en condiciones estándar de CO₂ y humedad durante 12-14 horas.

50 - Se lavan las células con tampón TD y se procesan para la determinación del contenido celular en PCho. Se añade 1 ml/pocillo de una solución acuosa de ácido tricloroacético (TCA) al 16%. Se deja 1 hora en cámara fría (4°C). Este procesamiento fija las células en los pocillos y extrae el material soluble en el TCA, conteniendo los metabolitos colina y PCho.

- Se recogen los sobrenadantes en tubos de 15 ml resistentes a disolventes orgánicos. Se lavan los pocillos con 1 ml de TCA al 16% y se mezclan con las muestras anteriores.

55 - Las células fijadas por el TCA en los pocillos se disuelven en 0.5 ml de hidróxido sódico 0.5 N y se determina la radiactividad incorporada en el material insoluble en TCA (fundamentalmente fosfatidilcolina) por métodos estándares mediante contaje centelleo líquido en un contador de emisiones β .

60 - Los extractos de TCA se lavan con cuatro volúmenes de éter saturado en agua. Al mezclar las muestras con el éter, se forman dos fases. Se agitan enérgicamente y se aspira la fase superior, que se deshecha. Se repite el proceso tres veces más.

- Las muestras se neutralizan con 50 μ l de tampón Tris Base (pH 10) y se agitan enérgicamente para uniformizar la solución.

- Se transfieren las muestras a tubos eppendorf o similares de 1.5 ml y se secan mediante liofilización en un sistema de centrifugación al vacío.

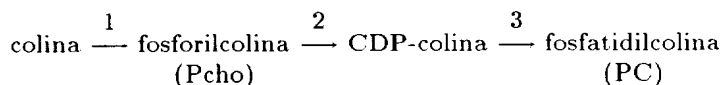
- Se resuspenden las muestras en 0,1 ml de agua destilada y se resuelven alícuotas equivalentes por cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice como soporte y como fase móvil 0,9% cloruro sódico:metanol:hidróxido amónico (50:70:1). Al mismo tiempo, se resuelven en paralelo estándares sintéticos de colina y fosfocolina radiactivos como indicadores.

- Se identifican las manchas radiactivas correspondientes a colina y PCho y se cuantifican mediante centelleo líquido (se raspan las manchas correspondientes tras exposición de un film sensible a radiactividad) o sistemas electrónicos automáticos convencionales (directamente).

- El efecto de cada compuesto analizado sobre la producción de PCho se determina mediante la normalización de los valores de radiactividad incorporados en el metabolito (colina o PCho) frente a los niveles de radiactividad incorporados en el material insoluble".

3.3.- Estrategia de inhibición de la utilización de la fosforilcolina como segundo mensajero de proliferación celular

El ensayo de actividad sobre la posible utilización de la PCho en rutas alternativas a la síntesis de PC se deduce del análisis de la incorporación de colina radiactiva en los diferentes intermediarios del proceso biológico de síntesis:



donde 1 corresponde a la colina quinasa. (EC 2.7.1.32), 2 a la citidilil-transferasa (EC 2.7.7.15), y 3 a la colino-fosfotransferasa (EC 2.7.8.2). En condiciones en las que no se afecta significativamente a la colina quinasa pero sí a la proliferación celular, sin afectar a la citidilil-transferasa, se estaría ejerciendo un efecto inhibidor sobre la utilización de la PCho en rutas mitogénicas, como se ha descrito en los trabajos previamente publicados por alguno de los inventores (Carnero, A., Cuadrado, A., del Peso, L. y Lacal, J.C. 1994. *Oncogene* 9: 1387-1395); Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: *J. Cell. Biochem.* 57: 141149; Cuadrado, A., Carnero, A., Dolfi, F., Jiménez, B. y Lacal J.C. 1993. *Oncogene* 8: 2959-2968).

3.3.1.- Ejemplo de ensayo del poder antagonista de los fármacos sobre la actividad mitogénica de fosforilcolina (PCho)

Las condiciones del ensayo son similares a las descritas en el ensayo de colina quinasa *in vitro*: en nuestro ensayo se han utilizado tanto células de ratón como células humanas disponibles mediante el método de cultivos inmortalizados. El protocolo es como sigue:

- Se siembran células de ratón o humanas en placas de plástico de 6 pocillos en el medio adecuado (DMEM o equivalente suplementado con 10% suero fetal o de ternera recién nacida). Se añaden 200.000 células por pocillo. Se hacen crecer hasta que alcanzan confluencia en un incubador con 5% de CO₂, 95% aire y 90% humedad, a 37°C.

- Normalmente a las 48 horas se alcanza la confluencia. En este punto se lavan las placas con tampón TD (50 mM fosfato sódico, 150 mM cloruro sódico, 5 mM cloruro potásico, pH 7,4) y se añaden 2 ml/pocillo de medio DMEM suplementado con 0,5% de suero de ternera. Se añade a cada pocillo una cantidad creciente de los compuestos a analizar, disueltas en el mismo medio, de forma que se consiga una curva creciente que abarque un rango de al menos 1000 veces la concentración menor empleada, que estará en torno a 0,1 micromolar (μ M). Se incuba durante una hora en condiciones estándar.

- Se añaden 0,5 μ Ci/pocillo de (¹⁴C) metil-colina como precursor radiactivo. Se incuban en condiciones estándar de CO₂ y humedad durante 12-14 horas.

- Se lavan las células con tampón TD y se procesan para la determinación del contenido celular en PCho. Se añade 1 ml/pocillo de una solución acuosa de ácido tricloroacético (TCA) al 16%. Se mantiene

1 hora en cámara fría (4°C). Este procesamiento fija las células en los pocillos y se extrae el material soluble en el TCA, conteniendo los metabolitos colina y PCho.

- Se recogen los sobrenadantes en tubos de 15 ml resistentes a disolventes orgánicos. Se lavan los pocillos con 1 ml de TCA al 16% y se mezclan con las muestras anteriores.

- Las células fijadas por el TCA en los pocillos se disuelven en 0,5 ml de hidróxido sódico 0,5 N y se determina la radiactividad incorporada al material insoluble en TCA (fundamentalmente fosfatidilcolina) por métodos estándares mediante conteo con centelleo líquido en un contador de emisiones β .

- Los extractos de TCA se lavan con cuatro volúmenes de éter saturado en agua. Al mezclar las muestras con el éter, se forman dos fases. Se agitan enérgicamente y se aspira la fase superior, que se deshecha. Se repite el proceso tres veces más.

- Las muestras se neutralizan con 50 μ l de tampón Tris Base (pH 10) y se agitan enérgicamente para uniformizar la solución.

- Se transfieren las muestras a tubos eppendorf o similares de 1.5 ml y se secan mediante liofilización en un sistema de centrifugación al vacío.

- Se resuspenden las muestras en 0,1 ml de agua destilada y se resuelven alícuotas equivalentes por cromatografía en capa fina utilizando placas de gel de sílice como soporte y como fase móvil 0,9% cloruro sódico:metanol:hidróxido amónico (50:70:1). Se resuelven en paralelo estándares sintéticos de colina y fosfocolina radiactivos como indicadores.

- Se identifican las manchas radiactivas correspondientes a colina, PCho y CDP-colina, y se cuantifican mediante centelleo líquido (se raspan las manchas correspondientes tras exposición de un film sensible a radiactividad) o sistemas electrónicos automáticos convencionales (directamente).

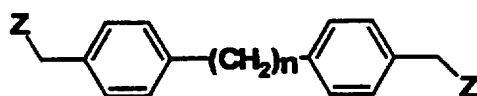
- El efecto de cada compuesto analizado sobre la producción de PCho, CDP-colina y PC se determina mediante la normalización de los valores de radiactividad incorporados en el metabolito (PCho, CDP-colina y PC) frente a los niveles de proteína totales en cada muestra, determinados por métodos convencionales de valoración de proteínas. También se establece el efecto relativo sobre los enzimas colina quinasa, citidililtransferasa y colino-fosfo-transferasa mediante la normalización de la radiactividad incorporada en cada metabolito frente a la radiactividad incorporada en el material insoluble (niveles de PC)".

De forma paralela, se crecen cultivos celulares y se determina la capacidad de cada compuesto de inhibir la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) a las veinte (20) horas de la estimulación con factores de crecimiento (Jiménez, B., del Peso, L., Montaner, S., Esteve, P. y Lacal, J.C. 1995: J. Cell. Biochem. 57: 141-149). El análisis en paralelo del efecto sobre síntesis de PC y síntesis de ADN se realiza utilizando las mismas concentraciones. Los compuestos que inhiban la síntesis de ADN pero de forma significativa no la de PC son candidatos a esta segunda categoría de compuestos antitumorales, antiparasitarios o antifúngicos.

4.- Explicación de la invención

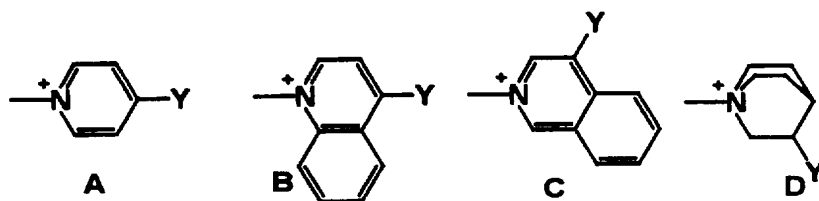
Dentro del campo de la invención mencionada, se han diseñado, sintetizado y ensayado gran número de compuestos químicos, de nueva estructura en casi su totalidad, para los que se reivindican su diseño, síntesis y utilización posterior en el ámbito de la terapéutica química; asimismo, unos pocos de los compuestos que se describen, al estar ya publicados, se formulan reivindicaciones sólo sobre su posible uso como agentes antineoplásicos, antiparasitarios o antifúngicos.

Los compuestos preparados caen dentro de cuatro categorías estructurales, que son representadas por las fórmulas generales denominadas "Fórmula a", "Fórmula b", "Fórmula c" y "Fórmula d", respectivamente. En cada caso, se explica adecuada y convenientemente de qué elementos estructurales consta cada fórmula general. Por otro lado, cada fórmula general representa a varias familias de nuevos compuestos químicos, estando caracterizada cada familia por la naturaleza del grupo que denominamos X y por el valor que toma el término n (sólo para las familias denominadas como "Fórmula a" y "Fórmula b"). Finalmente, dentro de cada familia, cada compuesto concreto viene determinado por la naturaleza de los sustituyentes que se representan mediante localizadores tales como Y, Z, R₁, R₂ y R₃. Los compuestos pertenecientes a la primera categoría estructural se representan por la "Fórmula a"



Fórmula a

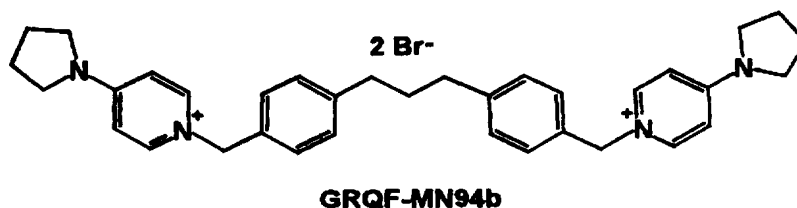
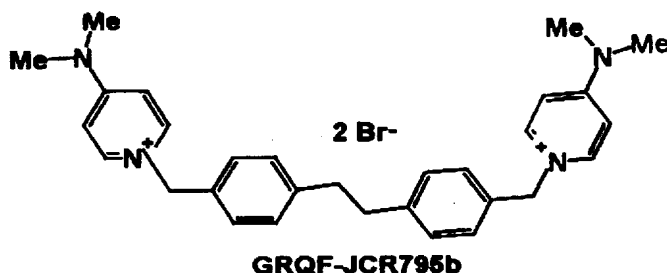
en la que n puede ser 0, 1, 2, 3, etc. y el grupo X puede ser cualquiera de los elementos estructurales A, B, C y D:



siendo, en cada caso, Y sustituyentes tales como: -H, CH₃, CH₂OH, -CO-CH₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidino, piperidino, perhidroazepino, -OH, -O-CO-C₁₅H₃₁, etc.

En el caso particular que se presenta cuando n toma el valor 2, además de los compuestos que resultan de la "Fórmula a", se han preparado también los que derivan de la estructura de cis- (Z) y trans (E)-estilbenos provistos de los sustituyentes X (modalidades A, B, C y D) e Y previamente indicados.

Algunos ejemplos de compuestos pertenecientes a la "Fórmula a" se representan a continuación con la intención de mostrar

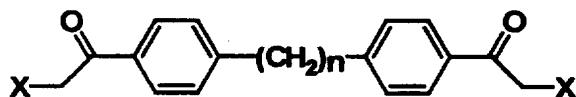


algunas estructuras completas.

La primera de las moléculas mostradas (GRQF-JCR795b, como nombre de inventor) se denomina sistemáticamente "dibromuro de 1,1'-(Bibencilo-4,4'-dimetil)bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] y es un ejemplo de molécula integrada dentro de la "Fórmula a" para la que n=2, X es el grupo piridinio-1-il (A) e Y es el sustituyente dimetilamino.

La segunda molécula, representada como ejemplo, tiene el nombre de inventor GRQF-MN94b y el nombre sistemático de "dibromuro de 1,1'-[Propano-1,3-bis(fenil-4-metil)]-bis(4-pirrolidinopiridinio), que responde también a la "Fórmula a", en la que $n=3$, el sustituyente X corresponde al grupo A (1-piridinio-1-il) y, finalmente, Y está representado por el grupo pirrolidino.

Los compuestos representados son sólo ejemplos de compuestos pertenecientes a la primera categoría estructural que está constituida por todos los compuestos que se derivan de todas

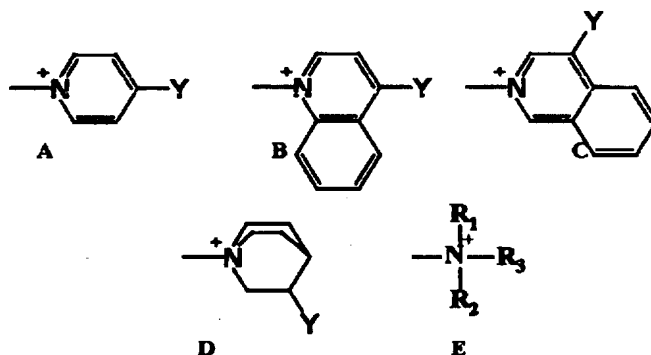


Fórmula b

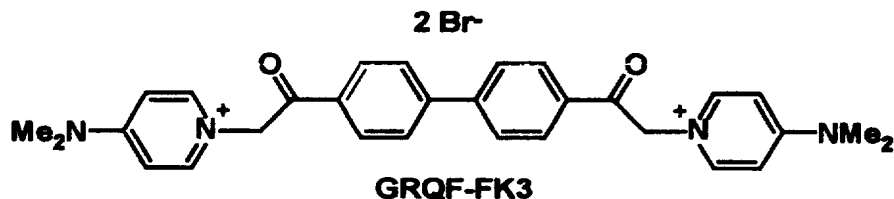
las posibles combinaciones de los elementos estructurales n, X (A, B, C y D) e Y dentro de la "Fórmula a".

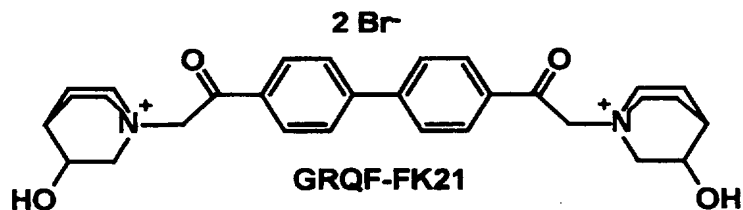
Los compuestos pertenecientes a la segunda categoría estructural vienen representados por la "Fórmula b"

en la que n puede ser 0, 1, 2, 3, etc. y el grupo X puede ser cualquiera de los elementos estructurales A, B, C, D y E, siendo, en cada caso, Y sustituyentes tales como: -H, CH_3 , CH_2OH , CO-CH_3 , CN , NH_2 , $\text{N(CH}_3)_2$, pirrolidino, piperidino, perhidroazepino, -OH, $\text{O-CO-C}_{15}\text{H}_{31}$, etc. Por su parte, los sustituyentes R_1 , R_2 y R_3 son grupos alquilo, tales como -Me, -Et, etc., aunque, en algunos casos R_2 y R_3 pueden ser grupos más complejos, tales como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{CH}_2\text{CH(OMe)}_2$, $\text{CH}_2\text{CH(OEt)}_2$.

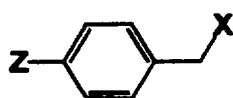


En el caso particular que se presenta cuando n toma el valor 2, además de los compuestos que resultan de la "Fórmula b", se han preparado también los que derivan de la estructura de cis-(Z) y trans-(E) estilbenos provistos de los sustituyentes X (modalidades A, B, C, D y E) e Y previamente indicados. Algunos ejemplos de compuestos pertenecientes a la "Fórmula b" se representan a continuación con la intención de mostrar algunas estructuras completas:



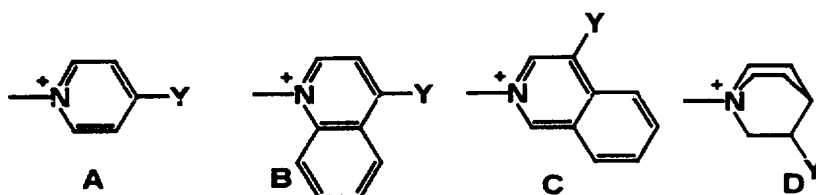


15 El compuesto GRQF-FK3 es un derivado de la estructura del grupo 4-(N,N-dimetilamino)piridinio (X = grupo A; Y = -NMe₂), mientras que el compuesto GRQF-FK21 es un derivado del grupo estructural 3-hidroxiquinuclidinio (X = D; Y = -OH). En ambos casos, el valor de n es cero.



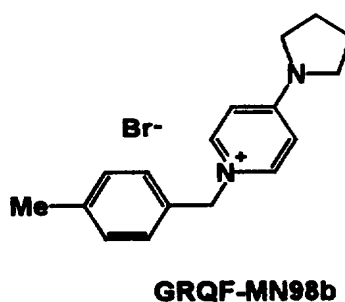
Fórmula c

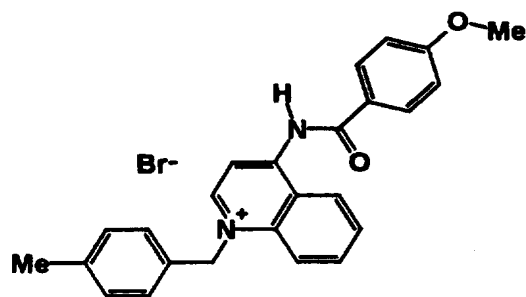
30 Los compuestos pertenecientes a la tercera categoría estructural vienen representados por la "Fórmula c", en la que el grupo X puede ser cualquiera de los elementos estructurales ya mencionados con anterioridad A, B, C y D:



45 siendo, en cada caso, Y sustituyentes tales como: -H, CH₃, -CH₂OH, -CO-CH₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂, pirrolidino, piperidino, perhidroazepino, -OH, -O-CO-C₁₅H₃₁, etc. Por su parte, el sustituyente general denominado Z se define como cualquier grupo alquilo (-Me, -Et, etc.) arilo (fenilo, etc), grupos electróndonantes (-OMe, -NH₂, NMe₂, etc).

50 Algunos ejemplos de compuestos pertenecientes a la "Fórmula c" se representan a continuación con la intención de mostrar algunas estructuras completas. Los ejemplos representados, GRQF-MN98b y GRQF-MN164b muestran la versatilidad de las estructuras correspondientes a la "Fórmula c": el primero es un

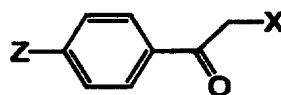




GRQF-MN164b

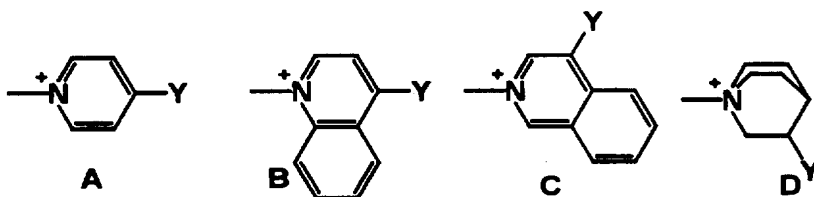
derivado del grupo estructural A (4-(pirrolidino)-piridinio), mientras que el segundo es derivado del grupo estructural B (4-(p-metoxibenzoil)amino-quinolinio).

Los compuestos pertenecientes a la cuarta categoría estructural vienen representados por la "Fórmula d"



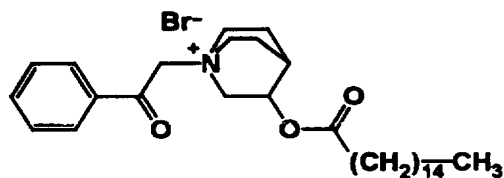
Fórmula d

en la que el grupo X puede ser cualquiera de los elementos estructurales ya mencionados con anterioridad A, B, C y D:

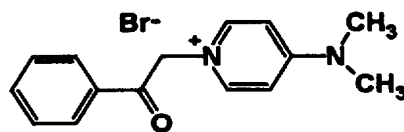


siendo, en cada caso, Y sustituyentes tales como: -H, CH₃, -CH₂OH, -CO-CH₃, -CN, -NH₂, -N(CH₃)₂,

Por su parte, el sustituyente general denominado Z se define como cualquier grupo alquilo (-Me, -Et, etc.) arilo (fenilo, etc), grupos electróndonantes (-OMe, -NH₂, NMe₂, etc).



GRQF-FK29



GRQF-FK33

Los compuestos GRQF-FK29 y GRQF-FK33, ambos pertenecientes a la categoría estructural determinada por la "Fórmula d", se han representado con la intención de mostrar algunas estructuras completas.

5.- Exposición detallada de la síntesis y estructura, de algunos ejemplos de la invención

Ejemplo n° 1

Preparación del dibromuro de 1,1'-(Bifenilo-3,3'-dimetil)bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-JC851B)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.145 g, 1.19 milimoles), 3,3'-bis(bromometil)bifenilo (0.200 0.588 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado profundo con la metil vinil cetona, el ido fue recristalizado (EtOH) dando 0.210 g (56.3%) del producto GRQF-JC851B como un compuesto microcristalino blanco f.: 245-7°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 5 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.36 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 2H H-2); 7.69 (dt, J = 7.9 y 1.5 Hz, 2H, H-4); 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H-5); 7.41 (dt, J = 7.7 y 1.3 Hz, 2H, H-6); 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.48 (s, 4H, N⁺-CH₂-) y 3.24 (s, 12H, Nme₂).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 157.99 (C-4_{pir}); 143.18 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 142.58 (C-3), 137.04 (C-1); 131.10 (C-4); 128.75 (C-5); 128.46 (C-6); 109.21 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.61 (N⁺-CH₂-) y 40.42 (Me).

Análisis para C₂₈H₃₂N₄Br₂, 2.81H₂O

Calculado:	C, 52.96;	H, 5.97;	N, 8.82
Encontrado:	C, 53.35	H, 5.64	N, 8.43

Ejemplo n° 2

Preparación del dibromuro de 1,1'-(Bifenilo-4,4'-dimetil)bis(4-aminopiridinio) (GRQF-JC835B)

Una disolución formada por 4-aminopiridina (0.113 g, 1.18 milimoles), 4,4'-bis(brometil)bifenilo (0.200 g, 0.588 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado profundo con la metil vinil cetona, el sólido fue recistalizado (EtOH/MeIH) dando 0.200 g (63.3%) del producto GRQF-JC835B como un compuesto microcristalino blanquecino (p.f. > 310°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 0.55 g/l).

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, d): 8.34 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 8.21 (S_{ancho}, 4H, NH₂); 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 4H H-3 y H-5); 7.48 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H-2 y H-6); 6.88 (d, J = 7.4 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}) y 5.42 (s, 4H, N⁺-CH₂-)...

¹³C RMN (75.78 MHz, DMSO-d₆, δ): 158.64 (C-4_{pir}); 142.93 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 139.58 (C-4); 135.02 (C-1); 128. 63 (C-3 y C-5); 127.25 (C-2 y C-6); 109.57 (C-3_{pir}, y C-5_{pir}) y 59.14 (N⁺-CH₂-).

Análisis para C₂₄H₂₄N₄Br₂, 0.5H₂O

Calculado:	C, 53.65;	H, 4.69;	N, 10.43
Encontrado:	C, 53.77;	H, 4.55	N, 10.18

Ejemplo n° 3

Preparación del dibromuro de 1,1'-(Difenilmetano-4,4'-dimetil)bis(4-metilpiridinio) (GRQF-JC907A)

Una disolución formada por 4-picolina (0.161 g, 1.69 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)difenilmetano (0.300 g, 0.847 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado con abundante éter etílico, el sólido pesó 0.437 g (63.3%, GRQF-JC835B) con un aspecto microcristalino de tinte rosado (p. f.: 232-5°C, descompone). El compuesto es soluble en agua (al menos, 2 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.88 (d, J = 6.8 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.93 (d, J = 6.5 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-2 y H-6); 5.75 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 4.00 (s, 2H, C-CH₂-C) y 2.66 (s, 6H, Me).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 161.75 (C-4_{pir}); 144.79 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 144.19 (C-4); 132.82 (C-1); 131.09 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 130.35 (C-3 y C-5); 130.10 (C-2 y C-6); 64.53 (N⁺-CH₂-); 41.98 (C-CH₂-C) y 22.03 (Me).

Análisis para C₂₇H₂₈N₄Br₂ · 0.2H₂O

Calculado: C, 59.62; H, 5.30; N, 5.15

Encontrado: C, 59.36; H, 4.99; N, 5.55

Ejemplo n° 4

Preparación del dibromuro de 1,1'-(Bibencilo-4,4'-dimetil)bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-JC795B)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.134 g, 1.1 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (0.200 g, 0.543 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue recristalizado (EtOH) pesando 0.194 g (55.1%, GRQF-JC795B) con un aspecto de polvo blanco (p. f.: 291-3°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 1.13 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.2 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 4H, H-2 y H-6); 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.33 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 3.25 (s, 12H, Me) y 2.91 (s, 4H, C-CH₂-CH₂-C).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 158.00 (C-4_{pir}); 144.13 (C-4); 143.06 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 133.78 (C-1); 130.56 (C-3 y C-5); 129.46 (C-2 y C-6); 109.11 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.54 (N⁺-CH₂-); 40.39 (Me) y 38.30 (C-CH₂-CH₂-C).

Análisis para C₃₀H₃₆N₄Br₂ · 2H₂O

Calculado: C, 55.56; H, 6.22; N, 8.64

Encontrado: C, 55.47; H, 6.02; N, 8.42

Ejemplo n° 5

Preparación del dibromuro de 1,1'-(Propano-1,3-bis(fenil-4-metil))bis[4-(hidroximetil)piridinio] (GRQF-JC1011A)

Una disolución formada por 4-(hidroximetil)piridina (0.173 g, 1.57 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)-1,3-difenilpropano (0.300 g, 0.785 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue lavado con abundante éter etílico pesando 0.331 g (70%, GRQF-JC1011A) con un aspecto microcristalino de color anaranjado (p. f.: 78-80°C-132-4°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 3.12 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.98 (d, J = 6.8 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 8.06 (d, J = 6.8 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-2 y H-6); 5.80 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 4.91 (s, 4H, -CH₂OH); 4.82 (s, 2H, -OH); 2.65 (t, J = 7.7 Hz, 4H, C-CH₂-CH₂-C); 1.90 (q, J = 7.6 Hz, 2H, C-CH₂-C).

ES 2 117 950 A1

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 165.21 (C-4_{pir}); 145.58 (C-4); 145.19 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 132.34 (C-1); 130.73 (C-3 y C-5); 130.24 (C-2 y C-6); 126.07 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 64.85 (N⁺-CH₂-); 62.88 (CH₂OH); 36.01 (C-1_{prop} y C-3_{prop}) y 34.04 (C-2_{prop}).

5 Análisis para $C_{29}H_{37}O_2N_2Br_2 \cdot 1.4H_2O$

Calculado: C, 55.68; H, 5.61; N, 4.48
Encontrado: C, 55.69; H, 5.68; N, 4.63

10 Ejemplo n° 6

Preparación del dibromuro de 1,1'-[(Z)-Estilbeno-4,4'-dimetil]bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-JC987C)

15 Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.135 g, 1.09 milimoles), 4,4'-bis(bromo-metil)-(Z)-estilbeno (0.200 g, 0.546 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) obteniéndose 0.209 g (61%, *JC*/987C) con un aspecto de polvo blanco (p. f.: 177-79°C-208-10°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 2.4 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.23 (d, J 7.9 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.26 (s, 8H, H-2, H-3, H-5 y H-6) 7.02 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 6.66 (s, 2H, -CH=CH-); 5.34 (s, 4H, N⁺-CH₂-) y 3.25 (s, 12H, Me).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 158.01 (C-4_{pir}); 143.11 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 139.38 (C-4); 135.17 (C-1); 131.32 (CH=CH-); 130.79 (C-3 y C-5); 129.40 (C-2 y C-6); 109.18 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.37 (N⁺-CH₂-) y 40.42 (Me).

Análisis para $C_{30}H_{34}N_4Br_2 \cdot H_2O$

30

Calculado:	C, 57.34;	H, 5.77;	N, 8.92
Encontrado:	C, 57.62;	H, 5.92;	N, 8.81

Ejemplo nº 7

³⁵ Preparación del dibromuro de 1,1'-(Bifenilo-4,4'-dimetil)bisquinolinio (GRQF-JC859B)

Una disolución formada por quinolina (0.228 g, 1.77 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)bifenilo (0.300 g, 0.882 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) obteniéndose 0.150 g (27%, *GRQF-JC859B*) con un aspecto microcristalino de color blanco (p. f.: 179-81°C; licúa 247-9°C). El compuesto es soluble en una disolución de H₂O/ 23.03% DMSO (v/v) (al menos, 0.69 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 9.61 (dd, \underline{J} = 5.9 y 1.4 Hz, 2H, H-2_{quin}); 9.31 (d, \underline{J} = 8.4 Hz, 2H, H-8_{quin}); 8.54 (d, \underline{J} = 8.6 Hz, 2H, H-4_{quin}); 8.46 (dd, \underline{J} = 8.3 y 1.5 Hz, 2H, H-5_{quin}); 8.24-8.18 (m, 4H, H-6_{quin} y H-7_{quin}); 8.02 (dt, \underline{J} = 7.7 y 0.8 Hz, 2H, H-3); 7.67 (d, \underline{J} = 8.4 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.46 (d, \underline{J} = 8.4 Hz, 4H, H-2 y H-6) y 6.41 (s, 4H, N⁺-CH₂-).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ) 151.04 (C-2_{quin}); 149.82 (C-8_{quin}); 142.21 (C-8a); 139.68 (C-4a) 137.36 (C-4); 134.05 (C-4); 132.21 (C-5); 131.95 (C-1); 131.49 (C-7); 129.26 (C-3 y C-5); 129.07 (C-2 y C-6); 123.29 (C-6_{quin}); 120.32 (C-3) y 61.79 N⁺-CH₂-).

Análisis para $C_{32}H_{26}N_2Br_2 \cdot 1.9H_2O$

55

Calculado:	C, 60.76;	H, 4.75;	N, 4.43
Encontrado:	C, 61.00;	H, 4.77;	N, 4.12

Ejemplo n° 8

Preparación del dibromuro de 1,1'-(bibencilo-4,4'-dimetil)bisisoquinolinio (GRQF-JC895A)

Una disolución formada por isoquinolina (0.217 g, 1.63 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (0.300 g, 0.815 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue lavado con

ES 2 117 950 A1

abundante éter etílico obteniéndose 0.475 g (90.5%, *GRQF-JC895A*) con un aspecto microcristalino de color blanquecino (p. f.: 258-60°C). El compuesto es soluble en una disolución de H₂O/ 13.04 % DMSO (v/v) (al menos, 1.57 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 10.10 (s, 2H, H-1_{isoquin}); 8.66 (dd, J = 6.9 y 1.5 Hz, 2H, H-3_{isoquin}); 8.50 (dd, J = 8.4 y 0.9 Hz, 2H, H-4_{isoquin}); 8.45 (d, J = 6.9 Hz, 2H, H-8_{isoquin}); 8.28 (dd, J = 7.7 y 0.6 Hz, 2H, H-5_{isoquin}); 8.23 (ddd, J = 8.2, 6.8 y 1.2 Hz, 2H, H-6_{isoquin}); 8.05 (ddd, J = 8.3, 6.7 y 1.5 Hz, 2H, H-7_{isoquin}); 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-2 y H-6) y 5.95 (s, 4H, N⁺-CH₂-).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 150.97 (C-1_{isoquin}); 144.23 (C-8a); 139.10 (C-4a); 138.60 (C-6_{isoquin}); 135.53 (C-4); 132.82 (C-8_{isoquin}); 131.75 (C-3_{isoquin}); 131.13 (C-5_{isoquin}); 130.50 (C-3 y C-5); 129.24 (C-1); 128.59 (C-2 y C-6); 127.79 (C-4) y 65.27 (N⁺-CH₂-).

Análisis para C₃₂₃H₂₈N₂Br₂, H₂O

Calculado: C, 62.87; H, 4.80; N, 4.44
Encontrado: C, 62.88; H, 4.66; N, 4.34

Ejemplo n° 9

Preparación del bromuro de 1-[(4-metilfenil)metil]-4-(N,N-dimetilamino)piridinio (GRQF-MN8B)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.273 g, 2.24 milimoles), α-bromo-p-xileno (0.400 g, 2.16 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado profundo con la metil vinil cetona, el sólido fue recrystalizado (EtOH) dando 0.411 g (58%) del producto *GRQF-MN8B* como un compuesto microcristalino blanco (p. f.: 201-3°C).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H-2 y H-6); 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H-3 y H-5); 7.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.32 (s, 2H, N⁺-CH₂-); 3.24 (s, 12H, NMe₂) y 2.34 (s, 3H, Me).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 158.00 (C-4_{pir}); 143.03 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 140.49 (C-1); 133.12 (C-4); 130.99 (C-2 y C-6); 129.41 (C-3 y C-5); 109.08 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.59 (N⁺-CH₂-) 40.36 (NMe₂) y 21.17 (Me).

Análisis para C₁₅H₁₉N₂Br, 0.8H₂O

Calculado: C, 56.01; H, 6.46; N, 8.71
Encontrado: C, 55.81 H, 6.14; N, 8.46

Ejemplo n° 10

Preparación del dibromuro de 1,1'-[butano-1,4-bis(fenil-4-metil)]bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-MN58B)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.125 g, 1.02 milimoles), 1,4-[4,4'-bis(bromometil)difenil]butano (0.200 g, 0.505 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado profundo con la metil vinil cetona, el sólido fue recrystalizado (EtOH) dando 0.288 g (89%) del producto *GRQF-MN58B* como un compuesto microcristalino blanco (p. f.: 161-3°C).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.32 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 4H H-3 y H-5); 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 4H, H-2 y H-6); 7.09 (d, J = 7.9 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.42 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 3.33 (s, 12H, NMe₂); 2.72 (t, J = 6.9 Hz, 4H, Ph-CH₂-) y 1.70 (pq, J = 4 y 3.3 Hz, 4H, Ph-C-CH₂-).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 157.98 (C-4_{pir}); 145.13 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 143.05 (C-4), 133.51 (C-1); 130.42 (C-3 y C-5); 129.44 (C-2 y C-6); 109.11 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.57 (N⁺-CH₂-); 40.39 (NMe₂); 36.28 (Ph-CH₂-) y 32.05 (Ph-C-CH₂-).

Análisis para C₃₂H₄₀N₄Br₂, 1.2H₂O

Calculado: C, 58.05; H, 6.46; N, 8.46
Encontrado: C, 57.86; H, 6.35; N, 8.26

Ejemplo n° 11

Preparación del dibromuro de 1,1'-(bibencilo-4,4'-dimetil)bis(4-aminopiridinio) (GRQF-JC791B)

Una disolución formada por 4-aminopiridina (0.104 g, 1.10 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (0.200 g, 0.543 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue recristalizado (EtOH) pesando 0.250 g (82.8%, GRQF-JC791B) con un aspecto de polvo de color blanquecino (p. f.: 295-6°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 3.2 g/l).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 8.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-2 y H-6); 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.30 (s, 4H, N^+-CH_2-); 2.91 (s, 4H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-$).

^{13}C RMN (75.78 MHz, CD_3OD , δ): 160.82 (C-4_{pir}); 144.12 (C-4); 144.00 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 133.74 (C-1); 130.59 (C-3 y C-5); 129.41 (C-2 y C-6); 110.95 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.80 (N^+-CH_2-) y 38.29 ($\text{Ph}-\text{CH}_2-$).

Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{Br}_2$

Calculado: C, 56.13; H, 5.07; N, 10.07
Encontrado: C, 56.08; H, 5.14; N, 9.94

Ejemplo n° 12

Preparación del dibromuro de 1,1'-(difenilmetano-4,4'-dimetil)bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-JC807B)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.139 g, 1.14 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)difenilmetano (0.200 g, 0.565 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración y lavado profundo con la metil vinil cetona, el sólido fue recristalizado (EtOH) dando 0.260 g (71.6%) del producto GRQF-JC807B como un polvo blanco (p. f.: 190°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 1.2 g/l).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 8.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H, H-2 y H-6); 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir});

5.33 (s, 4H, N^+-CH_2-); 3.98 (s, 2H, $\text{Ph}-\text{CH}_2-$) y 3.24 (s, 12H, NMe_2).

^{13}C RMN (75.78 MHz, CD_3OD , δ): 157.96 (C-4_{pir}); 143.58 (C-4); 143.03 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 134.06 (C-1); 130.84 (C-3 y C-5); 129.63 (C-2 y C-6); 109.11 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.44 (N^+-CH_2-); 41.97 ($\text{Ph}-\text{CH}_2-$) y 40.38 (NMe_2).

Análisis para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{Br}_2 \cdot 2.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 54.13; H, 6.11; N, 8.71
Encontrado: C, 54.10; H, 5.96; N, 8.40

Ejemplo n° 13

Preparación del dibromuro de 1,1'-(bibencilo-4,4'-dimetil)bisquinolinio (GRQF-JC831B)

Una disolución formada por quinolina (0.211 g, 1.63 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (0.300 g, 0.815 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido ué recristalizado (EtOH) obteniéndose 0.180 g (33.5%, GRQF-JC831B) con un aspecto microcristalino de color crema (p. f.: 154-8°C; licúa 180-2°C). El compuesto es soluble en una disolución de H_2O / 13% DMSO (v/v) (al menos, 1.09 g/l).

^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , δ): 9.55 (dd, $J = 5.9$ y 1.4 Hz, 2H, H-2_{quin}); 9.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-8_{quin}); 8.52 (dd, $J = 9$ y 0.7 Hz, 2H, H-4_{quin}); 8.46 (dd, $J = 8.2$ y 1.5 Hz, 2H, H-5_{quin}); 8.21 (ddd, J ind, 7.3 y 1.5 Hz, 4H, H-7_{quin}); 8.18 (pt, $J \approx 5.8$ Hz, 2H, H-6) 8.02 (ddd, $J = 8.2$, 7.1 y 0.9 Hz, 2H, H-3_{quin}); 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H, H-2 y H-6) 6.32 (s, 4H, N^+-CH_2-)

y 2.87 (s, 4H, Ph-CH₂-).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 150.81 (C-2_{quin}); 149.67 (C-8_{quin}); 144.28 (C-8a); 139.66 (C-4a); 137.24 (C-4_{quin}); 132.17 (C-5_{quin}); 132.04 (C-4); 131.90 (C-1); 131.45 (C-7_{quin}); 130.73 (C-3 y C-5); 128.73 (C-2 y C-6); 123.24 (C-6_{quin}); 120.36 (C-3_{quin}); 61.79 (N⁺-CH₂-) y 38.15 (Ph-CH₂-).

Análisis para C₃₄H₃₀N₂Br₂ · 1.8H₂O

Calculado: C, 61.98; H, 5.14; N, 4.25
Encontrado: C, 62.18; H, 5.17; N, 4.07
Encontrado: C, 61.00; H, 4.77; N, 4.12

Ejemplo n° 14

Preparación del dibromuro de 1,1'-[propano-1,3-bis(fenil-4-metil)]bis[4-(N,N-dimetilamino)piridinio] (GRQF-JC947A)

Una disolución formada por 4-(N,N-dimetilamino)piridina (0.129 g, 1.06 milimoles), 4,4'-bis(bromometil)-1,3-difenilpropano (0.200 g, 0.523 milimoles) y metil vinil cetona se calienta a reflujo. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) pesando 0.131 g (40%, GRQF-JC947B) como un polvo de color blanquecino (p. f.: 133-5°C-165-7°C-225-7°C). El compuesto es soluble en agua (al menos, 3.8 g/l).

¹H RMN (300 MHz, CD₃OD, δ): 8.24 (d, J = 7.8 Hz, 4H, H-2_{pir} y H-6_{pir}); 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H-3 y H-5); 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 4H, H-2 y H-6); 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 4H, H-3_{pir} y H-5_{pir}); 5.34 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 3.24 (s, 12H, -Nme₂); 2.63 (t, J = 7.7 Hz, 4H, -CH₂-C) y 1.89 (q, J = 7.7 Hz, 2H, C-CH₂-).

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 157.97 (C-4_{pir}); 144.80 (C-4); 143.06 (C-2_{pir} y C-6_{pir}); 133.65 (C-1); 130.46 (C-3 y C-5); 129.52 (C-2 y C-6); 109.11 (C-3_{pir} y C-5_{pir}); 61.54 (N⁺-CH₂-) 40.39 (Nme₂); 35.97 (C-1_{prop} y C-3_{prop}) y 34.15 (C-2_{prop}).

Análisis para C₃₁H₃₈N₄Br₂ · H₂O

Calculado: C, 57.77; H, 6.26; N, 8.69
Encontrado: C, 57.48; H, 6.41; N, 8.76

Ejemplo n° 15

Preparación del dibromuro de 1,1'-(bibencilo-4,4'-dimetil)bis(4-pirrolidinopiridinio) (GRQF-MN82b)

Una disolución formada por 4,4'-bis(bromometil)bibencilo (0.200 g, 0.543 milimoles), 4-pirrolidinopiridina (0.164 g, 1.109 milimoles, 98% riqueza) y MEK (50 mL, 99%) se calienta en tubo cerrado durante 23.30 horas. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) pesando 0.288 g (80%, GRQF-MN82b)

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, δ): 8.21 (d, 4H, piridina H-2, J = 7.58Hz); 7.29 (d, 4H, fenilo H-3, J = 8.08Hz); 7.24 (d, 4H, fenilo H-2, J = 8.06Hz) 6.86 (d, 4H, piridina H-3, J = 7.58Hz); 5.32 (s, 4H, N⁺-CH₂-); 3.54 (t, 8H, pirrolidina H-2, J = 6.74Hz); 2.90

¹³C RMN (75.78 MHz, CD₃OD, δ): 155.14 (C-4_{fenilo}); 144.08 (C-1_{fenilo}); 132.99 (C-2_{pir}); 133.92 (C-4_{pir}); 130.55 (C-3_{fenilo}); 129.43 (C-2_{fenilo}); 109.70 (C-3_{pir}); 61.55 (N⁺(CH₂)); 49.73 (C-2_{pirrolidina}); 38.33 (Ph-CH₂); 26.14 (C-3_{pirrolidina})

Análisis para C₃₄H₄₀N₄Br₂ · 2H₂O

Calculado: C, 58.29; H, 6.33; N, 8.00
Encontrado: C, 58.07; H, 6.13; N, 7.76

Ejemplo n° 16

Preparación del dibromuro de 1,1'-[(propano-1,3-bis(fenil-4-metil)]bis(4-pirrolidinopiridinio) (GRQF-MN94b)

Una disolución formada por 1,3-Bis{4,4'-(bromometil)fenil}propano (0.200 g, 0.523 milimoles), 4-pirrolidinopiridina (0.158 g, 1.066 milimoles, 98% riqueza) y MEK (50 mL, 99%) se calienta en tubo cerrado durante 15 horas. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) pesando 0.175 g (49%, GRQF-MN94b) ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.21 (d, 4H, H-2_{pir}, J=7.51 Hz); 7.30 (d, 4H, H-3_{fenilo}, J=8.00 Hz); 7.24 (d, 4H, H-2_{fenilo}, J=7.99 Hz); 6.85 (d, 4H, H-3_{pir}, J=7.51 Hz); 5.33 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3.54 (t, 8H, H-2_{pirrolidina}); 2.63 (t, 4H, Ph-CH₂); 2.11 (m, 8H, H-3_{pirrolidina}); 1.89 (m, 2H, Ph-CH₂-CH₂)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 155.14 (C-4_{fenilo}); 144.77 (C-1_{fenilo}); 142.98 (C-2_{pir}); 133.77 (C-4_{pir}); 130.45 (C-3_{fenilo}); 129.46 (C-2_{fenilo}); 109.68 (C-3_{pir}); 61.57 (N⁺-CH₂); 49.71 (C-2_{pirrolidina}); 35.99 (Ph-CH₂); 34.20 (Ph-CH₂-CH₂); 26.13 (C-3_{pirrolidina}).

Análisis para $\text{C}_{35}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 57.38; H, 6.60; N, 7.65
Encontrado: C, 57.19; H, 6.47; N, 7.75

Ejemplo nº 17

Preparación del dibromuro de 1,1'-(difenilmetano-4,4'-dimetil)bis(4-pirrolidinopiridinio) (GRQF-MN90a)

Una disolución formada por 4,4'-bis(bromometil)difenilmetano (0.200 g, 0.565 milimoles), 4-pirrolidinopiridina (0.171 g, 1.151 milimoles, 98% riqueza) y 2-Butanona (50 mL, 99%) se calienta en tubo cerrado durante 6.30 horas. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) pesando 0.263 g (72%, GRQF-MN90a)

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.19 (d, 4H, H-2_{pir}, J=7.61 Hz); 7.31 (d, 4H, H-3_{fenilo}, J=8.13 Hz); 7.24 (d, 4H, H-2_{fenilo}, J=8.14 Hz); 6.84 (d, 4H, H-3_{pir}, J=7.61 Hz); 5.32 (s, 4H, N⁺-CH₂); 3.98 (s, 2H, Ph-CH₂); 3.54 (t, 8H, H-2_{pirrolidina}); 2.10 (m, 8H, H-3_{pirrolidina}).

^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 155.13 (C-4_{fenilo}); 143.58 (C-1_{fenilo}); 142.97 (C-2_{pir}); 134.22 (C-4_{pir}); 130.85 (C-3_{fenilo}); 129.62 (C-2_{fenilo}); 109.71 (C-3_{pir}); 61.47 (N⁺-CH₂); 49.74 (C-2_{pirrolidina}); 41.99 (Ph-CH₂); 26.1 (C-3_{pirrolidina}).

Análisis para $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{Br}_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 56.26; H, 6.29; N, 7.95
Encontrado: C, 56.22; H, 6.35; N, 7.91

Ejemplo nº 18

Preparación del bromuro de 1-[(4-metilfenil)metil]-4-pirrolidinopiridinio (GRQF-MN98b)

Una disolución formada por α -Bromo-p-xileno (0.200 g, 1.06 milimoles), 4-pirrolidinopiridina (0.160 g, 1.08 milimoles, 98% riqueza) y MEK (50 mL, 99%) se calienta en tubo cerrado durante 8 horas. Tras filtración, el sólido fue recrystalizado (EtOH) pesando 0.180 g (52%, GRQF-MN98b).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.20 (d, 2H, H-2_{pir}, J=7.52 Hz); 7.28 (d, 2H, H-3_{fenilo}, J=8.07 Hz); 7.23 (d, 2H, H-2_{fenilo}, J=8.04 Hz); 6.85 (d, 2H, H-3_{pir}, J=7.51 Hz); 5.31 (s, 2H, N⁺-CH₂); 3.54 (t, 4H, H-2_{pirrolidina}); 2.33 (s, 2H, Ph-CH₂); 2.11 (m, 4H, H-3_{pirrolidina}).

^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 155.14 (C-4_{fenilo}); 142.94 (C-1_{fenilo}); 140.43 (C-2_{pir}); 133.25 (C-4_{pir}); 130.97 (C-3_{fenilo}); 129.37 (C-2_{fenilo}); 109.65 (C-3_{pir}); 61.60 (N⁺-CH₂); 49.70 (C-2_{pirrolidina}); 26.13 (C-3_{pirrolidina}); 21.17 (Ph-CH₃)

Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{Br} \cdot 0.7\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 59.03; H, 6.52; N, 8.10
Encontrado: C, 59.01; H, 6.59; N, 8.24

Ejemplo n° 19

Preparación del dibromuro de 1,1'-[bifenilo-4,4'-bis(carbonilmetil)]bis(3-hidroxiquinuclidino) (GRQF-PK21)

Una disolución formada por bis (4,4'-bromoacetil)bifenilo (0.250 g, 0.625 milimoles), 3-quinuclidinol (0.334 g, 3 milimoles,) y 15 mL de THF se calienta 4 durante horas a reflujo y después se agita a temperatura ambiente durante 8-12 horas. Tras filtración, el sólido recristalizado pesó 0.115 g (60%, GRQF-FK21).

^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 8.10 (d, 4H, H - 2_{fenilo}, $J = 8.45$ Hz); 8.00 (d, 4H, H - 3_{fenilo}, $J = 8.55$ Hz); 5.65 (s, 2H, OH); 5.25 (s, 4H, CO - CH_2); 4.20 (m, 2H, - $\text{CHOH}_{\text{quinuclidina}}$); 3.90 (t, 4H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 3.70 (m, 4H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 3.55 (t, 4H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 3.45 (d, 4H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 3.20 (t, 4H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 2.00 (m, 2H, - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$).

^{13}C RMN (400 MHz, CD_3OD , δ): 190.90 (CO); 143.90 (C - 4_{fenilo}); 134.32 (C - 1_{fenilo}); 128.31 (C - 3_{fenilo}); 127.59 (C - 2_{fenilo}); 65.16 (- C - CO); 63.47 (- N - CH_2 - CH_2OH); 63.33 (CH - OH); 54.90 (N - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 54.19 (N - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$); 26.04 (- N - $(\text{CH}_2)_2$ - $\text{CH}_{\text{quinuclidina}}$); 20.93 (- N - CH_2 - CH_2 - $\text{CHOH}_{\text{quinuclidina}}$); 17.43 (N - CH_2 - $\text{C}_{\text{quinuclidina}}$).

Análisis para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{Br}_2$, $1.5\text{H}_2\text{O}$

Calculado: C, 53.18; H, 6.13; N, 4.13

Encontrado: C, 53.49; H, 6.09; N, 3.87

6.- Preámbulo a las reivindicaciones

Existe abundante información que establece una clara conexión entre factores de crecimiento, metabolismo fosfolipídico y oncogenes.

En estudios anteriores de algunos inventores de esta patente se ha observado que, en células transformadas por el oncogén ras, los niveles de diacilglicerol (DAG) y fosforilcolina (PCho) están aumentados respecto a los que se encuentran en células normales, a pesar de que los niveles basales de fosfatos de inosítoles (IPs) son comparables a los de las células normales. Al mismo tiempo, ha sido demostrado que la producción de DAG y PCho proviene de la activación de una PC-PLD que genera ácido fosfatídico y colina que, posteriormente, se convierten en DAG y PCho por acción de la PA-hidrolasa y colina quinasa, respectivamente. En adición, se ha podido demostrar la importancia de la colina quinasa en el sistema de transducción de señales mitogénicas. Por esta razón, parece razonable estudiar también el posible papel de la PCho, producto de la colina quinasa, como segundo mensajero con actividad mitogénica.

Nosotros hemos podido demostrar la validez de la hipótesis de trabajo de partida y hemos establecido que la colina quinasa es una enzima clave en la respuesta mitogénica de determinados factores de crecimiento y, posiblemente, de diversos oncogenes. La exquisita especificidad de su acción permite concluir que los compuestos sintetizados pueden ejercer un efecto selectivo sobre rutas de señalización necesarias para la transformación por determinados oncogenes, que no afectan a las células normales con la misma intensidad y, por tanto, dejando margen suficiente a una mayor eficacia en el tratamiento antitumoral. Los ensayos biológicos realizados permiten extender este tipo de actividad a la antiviral, antiparasitaria y antifúngica.

Los compuestos sintetizados y dotados con este tipo de actividad pertenecen a numerosas familias químicas provistas con estructuras relacionables. Estas consideraciones han llevado a los autores de la patente a reivindicar numerosas estructuras químicas que se agrupan en torno a lo que se ha denominado "Fórmula a", "Fórmula b", "Fórmula c" y "Fórmula d" y, dentro de cada una de ellas, en lo que se ha definido como familia. Aquí se reivindican todas las familias de forma genérica y, en algunos casos, se formulan también reivindicaciones específicas para ciertos compuestos químicos.

REIVINDICACIONES

1. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bispíridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

2. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - palmitoxipiridinio).

3. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bispíridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno de la posición cuatro del anillo heterocíclico.

4. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxipiridinio).

5. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bispíridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

6. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxipiridinio).

7. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bispíridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

8. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxipiridinio).

9. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bispíridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

10. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

metil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

11. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 3 - metil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

12. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[(4 - hidroxipiridinio)], 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

13. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

14. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

15. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

16. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - palmitoxipiridinio).

17. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

18. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - palmitoxipiridinio).

19. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

20. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - hi-

droximetil)quinolinio], 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - palmitoxiquinolinio).

21. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

22. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiquinolinio).

23. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

24. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiquinolinio).

25. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

26. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiquinolinio).

27. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

28. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

29. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bisquinolinio, así como

todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

30. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-
 5 bromuros de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 -
 bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 -
 acetilquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [butano -
 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 -
 (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio).
 10 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - me-
 til)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiquinolinio),
 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

31. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bisquinolinio, así como
 15 todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo
 heterocíclico.

32. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-
 bromuros de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 -
 20 bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 -
 acetilquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [pentano -
 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 -
 (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio),
 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil -
 25 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiquinolinio),
 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

33. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bisquinolinio, así como to-
 dos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo
 30 heterocíclico.

34. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-
 bromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno -
 4,4' - dimetil]bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilquino-
 35 linio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dime-
 til]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio],
 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dime-
 til]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio),
 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 -
 40 palmitoxiquinolinio).

35. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bisquinolinio, así como
 todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo
 heterocíclico.

36. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-
 bromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno -
 4,4' - dimetil]bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilquino-
 50 linio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dime-
 til]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio],
 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dime-
 til]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio),
 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 -
 55 palmitoxiquinolinio).

37. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bisisoquinolinio, así como todos
 sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo hete-
 rocíclico.

38. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-
 bromuros de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis - (4 - metilisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dime-
 60 til)bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - (bi-

fenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

39. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

40. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

41. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

42. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

43. Se reivindican todas las sales de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

44. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis - (4 - metilisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

45. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

46. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

47. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bisisoquinolinio, así

como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

48. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiisoquinolinio), 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiisoquinolinio).

49. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

50. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - hidroxiisoquinolinio), 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiisoquinolinio).

51. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

52. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxiisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - palmitoxiisoquinolinio).

53. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

54. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - hidroxiisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(4 - palmitoxiisoquinolinio).

55. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - (bifenilo - 3,3' - dimetil)bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

56. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - (bifenilo - 4,4' - dimetil)bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

57. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - (difenilmetano - 4,4' - dimetil)bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - (difenil - metano - 4,4' - dimetil)bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

58. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - (bibencilo - 4,4' - dimetil)bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

59. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [propano - 1,3 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

60. Se reivindican los dibromuros de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [butano - 1,4 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(4 - palmitoxiquinuclidinio).

61. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [pentano - 1,5 - bis(fenil - 4 - metil)]bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

62. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

63. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - dimetil]bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

64. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

65. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

66. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno de la posición cuatro del anillo heterocíclico.

67. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

68. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

69. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

70. Se reivindican todas las sales de 1,1'-[(bibencilo-4,4'-bis(carbonilmetil))]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

71. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))]bis(4 - palmitoxipiridinio).

72. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {propano-1,3-bis[fenil-4-bis(carbonilmetil)]}bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

73. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[(4 - hidroximetil)piridinio], 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(perhidroazepinopiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxipiridinio).

74. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {[butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - carbonilmetil]]}bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

75. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[(4 - hidroxipiridinio)], 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxipiridinio).

76. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

77. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilpiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxipiridinio).

palmitoxipiridinio).

78. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

79. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

80. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bispiridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

81. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroximetilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilpiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)piridinio], 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinopiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxipiridinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxipiridinio).

82. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

83. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

84. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

85. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

86. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del

anillo heterocíclico.

87. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - palmitoxiquinolinio).

88. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

89. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - palmitoxiquinolinio).

90. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

91. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiquinolinio).

92. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

93. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiquinolinio).

94. Se reivindicarán todas las sales de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

95. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroximetilquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxiquinolinio).

96. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

97. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

98. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bisquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

99. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)quinolinio], 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio], 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxiquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxiquinolinio).

100. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

101. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis - (4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil)]bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

102. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil)]bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

103. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los di-

- bromuros de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).
104. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.
105. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).
106. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.
107. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[(4 - hidroximetil)isoquinolinio], 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).
108. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.
109. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).
110. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bisisoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.
111. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis[4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio], 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - pirrolidinoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil)]}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

112. Se reivindican todas las sales de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(isoquinolinio), así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

113. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

114. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(isoquinolinio), así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

115. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

116. Se reivindican todas las sales de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(isoquinolinio), así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

117. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - metilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroximetilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - acetilisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - cianoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - aminoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - piperidinoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - perhidroazepinoisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - hidroxiiisoquinolinio), 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(4 - palmitoxiiisoquinolinio).

118. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

119. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

120. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))}bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

nuclidinio).

121. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

5 122. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio), y de 1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

10 123. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

15 124. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

20 125. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

126. Se reivindican todas las sales y los dibromuros de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - hidroxiquinuclidinio) y de 1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(3 - palmitoxiquinuclidinio).

25 127. Se reivindican todas las sales de 1 - [1,1' - bifenilo - 3,3' - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

30 128. Se reivindican todas las sales de 1 - [1,1' - bifenilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis bis(1,1,1 - trialquilamonio).

129. Se reivindican todas las sales de 1 - [1,1' - difenilmetano - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

35 130. Se reivindican todas las sales de 1 - [1,1' - bibencilo - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

131. Se reivindican todas las sales de 1 - {1,1' - {propano - 1,3 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

40 132. Se reivindican todas las sales de 1 - {1,1' - {butano - 1,4 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

45 133. Se reivindican todas las sales de 1 - {1,1' - {pentano - 1,5 - bis[fenil - 4 - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

134. Se reivindican todas las sales de 1 - {1,1' - [(Z) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

50 135. Se reivindican todas las sales de 1 - {1,1' - [(E) - estilbeno - 4,4' - bis(carbonilmetil))bis(1,1,1 - trialquilamonio).

136. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilmetil)piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

55 137. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilmetil) - 4 - metilpiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - acetilpiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - cianopiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - aminopiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - piperidinopiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroxipiridinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - palmitoxipiridinio.

138. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

139. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxipiridinio.

140. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

141. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxipiridinio.

142. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

143. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxipiridinio.

144. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilmetil)quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

145. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilmetil) - 4 - metilquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - acetilquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - cianoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - aminoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - palmitoxiquinolinio.

146. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

147. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

148. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

149. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hi-

droximetilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

150. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

151. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

152. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilmetil)isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

153. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilmetil) - 4 - metilisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - (fenilmetil) - 4 - palmitoxiiisoquinolinio.

154. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

155. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiiisoquinolinio.

156. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

157. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiiisoquinolinio.

158. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

159. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiiisoquinolinio.

rofenil) - 1 - metil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - hidroxisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 4 - palmitoxiisoquinolinio.

160. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - (fenilmetil) - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - (fenilmetil) - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

161. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - [(4 - metilfenil) - 1 - metil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

162. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - [(4 - metoxifenil) - 1 - metil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

163. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - [(4 - clorofenil) - 1 - metil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

164. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilcarbonilmetil)piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

165. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - metilpiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - acetilpiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - cianopiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - aminopiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - piperidinopiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroxipiridinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - palmitoxipiridinio.

166. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

167. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxipiridinio.

168. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

169. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxipiridinio.

170. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil]piridinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

171. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - metilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - acetilpiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - cianopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - aminopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)piridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxipiridinio.

nil)carbonilmetil] - 4 - piperidinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinopiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxipiridinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxipiridinio.

5 172. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilcarbonilmetil)quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

173. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - metilquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - acetilquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - cianoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - aminoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - palmitoxiquinolinio.

15 174. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

20 175. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

30 176. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

35 177. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

45 178. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil]quinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

50 179. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - metilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - acetilquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - cianoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - aminoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)quinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiquinolinio.

55 180. Se reivindican todas las sales de 1 - (fenilcarbonilmetil)isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

60 181. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - metilisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - piperidinoisoquinolinio,

1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio. 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - (fenilcarbonilmetil) - 4 - palmitoxiisoquinolinio.

182. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

183. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiisoquinolinio.

184. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

185. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiisoquinolinio.

186. Se reivindican todas las sales de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil]isoquinolinio, así como todos sus derivados obtenidos por sustitución de los átomos de hidrógeno en la posición cuatro del anillo heterocíclico.

187. Sin perjuicio de lo solicitado en la reivindicación anterior, específicamente reivindicamos los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - metilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroximetilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - acetilisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - cianoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - aminoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - (N,N - dimetilamino)isoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - pirrolidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - piperidinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - perhidroazepinoisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - hidroxiiisoquinolinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 4 - palmitoxiisoquinolinio.

188. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

189. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - [(4 - metilfenil)carbonilmetil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

190. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - [(4 - metoxifenil)carbonilmetil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

191. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 3 - hidroxiquinuclidinio, 1 - [(4 - clorofenil)carbonilmetil] - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

192. Se reivindican todas las sales y los bromuros de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 3 - hidroxiquinuclidinio y de 1 - (fenilcarbonilmetil) - 3 - palmitoxiquinuclidinio.

193. Se reivindica el uso de un compuesto, según las reivindicaciones 1 a 192, para la fabricación de un medicamento anticanceroso, antifúngico, antiviral o antiparasitario.



INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑮ Int. Cl.⁶: C07D 213/74, 215/10, 217/22, 401/04, 453/02 // (C07D 401/04, 213:06, 207:04), (C07D 401/04, 215:04, 207:04)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	SZENDEY, G.R. Anticholinesterase-Aktivität. Chemische Modelluntersuchungen, Arzeim.-Forsch. (Drug Res.) 22, n° 10, páginas 1746-1748. (1972) * Tabla 2, compuestos VII,VIII; tabla 3, compuesto XI; tabla 4, compuestos XV,XVI,XVII,XVIII; tabla 7; sumario *	1,4,19, 20,39,40, 193

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones n°:

Fecha de realización del informe
08.07.98

Examinador
M. Ojanguren Fernández

Página
1/1